

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04272

研究課題名（和文）身体的疼痛認知と他者疼痛共感からアプローチする自閉スペクトラム症の感性脳科学

研究課題名（英文）Sensory Neuroscience for Autism Spectrum Disorders Approached from Physical Pain Cognition and Empathy for Other's Pain

研究代表者

小坂 浩隆（Kosaka, Hirotaka）

福井大学・学術研究院医学系部門・教授

研究者番号：70401966

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,200,000円

研究成果の概要（和文）：自閉スペクトラム症（ASD）の脳構造画像と感覚スコアの相関を検証した。ASD群では、後頭葉の右舌状回の皮質厚と視覚の感覚過敏のスコアが正の相関を、前頭葉の右外側眼窩前頭皮質の皮質厚と視覚の感覚回避のスコアが負の相関を示した。また、帯状束のAD値とMD値は感覚回避と正の関係が見られ、尾状核のAD値とMD値がAASPの触覚スコアとの間に有意な正の相関を認めた。次に、ASD者への疼痛刺激に対しての脳賦活検査を行い、行動特性、脳機能特性、神経内分泌特性との関連性を探求した。カフ圧が低い時と高い時では脳賦活部位が異なり、それに関連した受容体の遺伝子多型も異なった。群間比較を検証している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自閉スペクトラム症の脳基盤は解明されていない中、感覚問題が理解されることで、同じ診断グループの中でも、疼痛などの感覚の観点から個人差を評価し、サブグループに分けられ、新規な治療方針への提案に寄与することが期待できる。さらに、疼痛の閾値が下がるうつ病、線維筋痛症、腰痛など慢性疼痛、末梢神経障害性疼痛への応用、さらに薬剤効果を客観的に脳科学的に判定可能になることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We investigated the association between brain structural imaging and sensory characteristics. In the ASD group, there was a significant positive correlation between visual sensory sensitivity scores and the right lingual cortical thickness. There were also significant negative correlations between visual sensation avoiding scores and the right lateral orbitofrontal cortical thickness. Furthermore, the diffusion parameters that correlated with sensory profile scores were axonal diffusivity (AD) and mean diffusivity (MD) in the cingulum-cingulate gyrus bundle, and AD/MD in the caudate. Next, we also investigated brain activation in response to pain stimuli, and explored the relationship among behavioral, brain function, and neuroendocrine characteristics. Brain activation areas and the genetic polymorphisms of the related receptors differed between low and high cuff pressure. We are going to analyze the differences between groups.

研究分野：感性情報学

キーワード：自閉スペクトラム症 脳科学 疼痛 社会性 共感

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorders, ASD) の主症状は、3 つ組と表現され、(1) 社会性の障害、(2) コミュニケーションの障害、(3) こだわり (想像力の障害) とされてきたが、近年、(4) 感覚刺激に対する過敏さ・鈍感さまたは環境の感覚的側面に並外れた興味、が追加された (DSM-5; APA, 2013)。申請者らを含む臨床家が軽視してきた (あるいは見逃してきた) 「感覚の問題」がクローズアップされてきた (Amos et al., J Autism Dev Disord, 2019)。教室での同級生の声や体育の授業での笛の音など特定の音が気になる「聴覚過敏」、教員に名前を呼ばれても気づかない「聴覚鈍麻」、きらきら光る物やくるくる回る物に過集中してしまう「視覚探求」、給食の一部の食べ物が食べられない「味覚過敏・偏食」、ワクチン注射がどうしても受けられずに泣き叫ぶ「疼痛過敏」、骨折するほどの怪我をしていても気づかない「疼痛鈍麻」など、多岐にわたる。このような「感覚の問題」のために、不安やうつ状態、不眠、イライラ、興奮など多数の周辺症状が出現し、児童期では不登校・ひきこもり、成人期では不安障害やうつ病などを併発し、就労困難な状態となりやすく、社会的な問題となっている。ASD 者の社会性の障害は「感覚の問題」によるところが大きい

ASD は 1.5% の有病率で、日本に 180 万人以上、全世界で 1 億人以上が診断を有する神経発達症であるが、脳基盤は解明できておらず、生物学的指標 (バイオマーカー) の同定もできていない状況であり、これらの解明は喫緊の課題となっている。申請者らも含め多くの研究者たちは「社会的コミュニケーションの障害」に多くを注目し、「感覚の問題」に注目してこなかった。ASD の中核症状の社会的コミュニケーションの障害と感覚の問題の関連性は未解明であり、青年期 ASD 者を対象に感覚の問題に関する表現型とその背景 (脳基盤、遺伝) を探求する必要性がある。

2. 研究の目的

ASD の中核症状の社会的コミュニケーションの障害と感覚の問題の関連を探求すべく、定型発達群と ASD 群の感覚の問題に関連した脳構造画像 (脳皮質厚、脳皮質体積、脳白質神経線維) を検証する。また、疼痛時の脳賦活領域を探求し、疼痛感覚に関連する遺伝子多型を探求する。

3. 研究の方法

(1) 感覚の問題に関連した脳構造画像研究

脳の皮質厚と体積

青年期 ASD 群と青年期定型発達群に対して、3T-MR 装置にて T1 強調画像を撮像し、脳画像解析ソフトウェア FreeSurfer を用いて解析した。それぞれの脳領域について脳皮質の厚さと体積を算出した。自記式の感覚スコア (感覚プロフィール, SP; Dunn et al., 2007) との関連性について統計解析を行った。なお、被験者のリクルートでは、頭部外傷、てんかんの既往など器質因がある方、知能指数 IQ85 未満の方は除外した。

白質神経線維

青年期定型発達群に対して、3T-MR 装置にて拡散テンソル画像 (diffusion tensor image: DTI) を撮像し、4 つの指標 (fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), axonal diffusivity (AD), radial diffusivity (RD)) を算出した。自記式の感覚スコア (感覚プロフィール, SP; Dunn et al., 2007) との関連性について統計解析を行った。なお、被験者のリクルートでは、頭部外傷、てんかんの既往など器質因がある方、知能指数 IQ85 未満の方は除外した。

(2) 疼痛に関連した脳機能画像研究

青年期 ASD 群と青年期定型発達群に対して、疼痛刺激時の自己感覚反応と脳機能画像の撮像を行った。検査者が設定した圧力 (カフ圧) を瞬時にポンプ式に与えることができ、解除も瞬時に行える E20 Rapid Cuff Inflator (医学装置) を左下腿に着用して疼痛刺激を行った。このパルスの強弱の圧力を与えることで、身体的疼痛を感じやすい閾値を実験系として捉えられる。被験者には、与えられたカフ圧での疼痛を 0-20 点で評価させ、疼痛を感じ始める「低カフ圧」と、疼痛としては最大限に感じる「高カフ圧」を設定した。脳画像解析ソフト spm12 を用いて、疼痛刺激時の脳賦活領域を探索した。さらに、OG-500 (Oragene® DNA) を用いて 2ml の唾液から平均 110µg の DNA を採取し、疼痛感覚に関連する受容体の遺伝子多型を測定した。

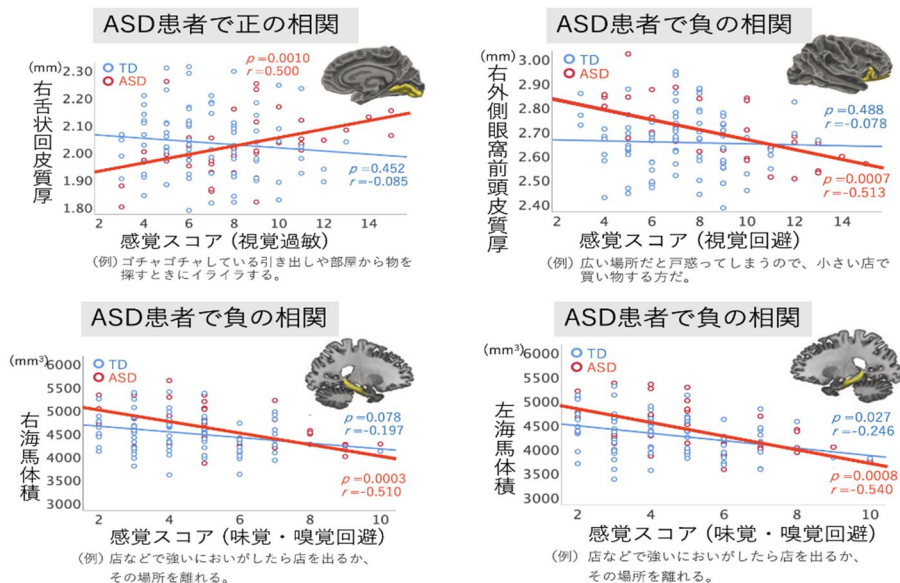
4. 研究成果

(1) 感覚の問題に関連した脳構造画像研究

脳の皮質厚と体積 (Habata et al., 2021)

ASD 群では、後頭葉の右舌状回の皮質厚と視覚の感覚過敏のスコアが正の相関を、前頭葉の右外側眼窩前頭皮質の皮質厚と視覚の感覚回避のスコアが負の相関を示した。また、左右の海馬の体積と味覚・嗅覚の感覚回避のスコアが負の相関を示した (図 1)。以上の結果より、ASD の感覚特性と、特定の脳領域の皮質・体積の大きさとの関連性を見出した。定型発達群での結果とは傾きの差に有意な群間差を認め、ASD 群特有の結果であると考えられた。

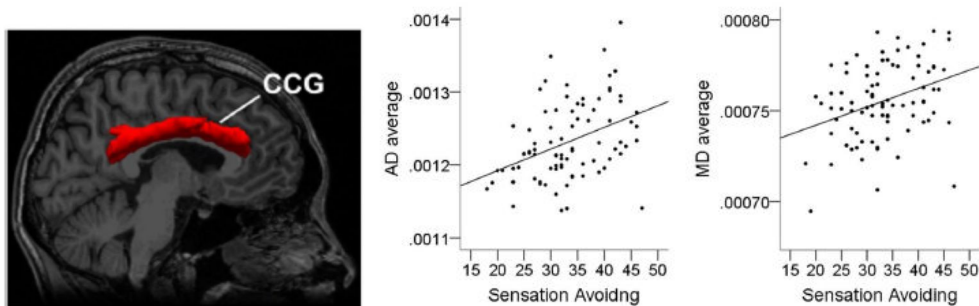
図 1: 感覚スコアと脳皮質/体積の関連



白質神経線維 (Shiotsu et al., 2021; Nakagawa et al., 2023)

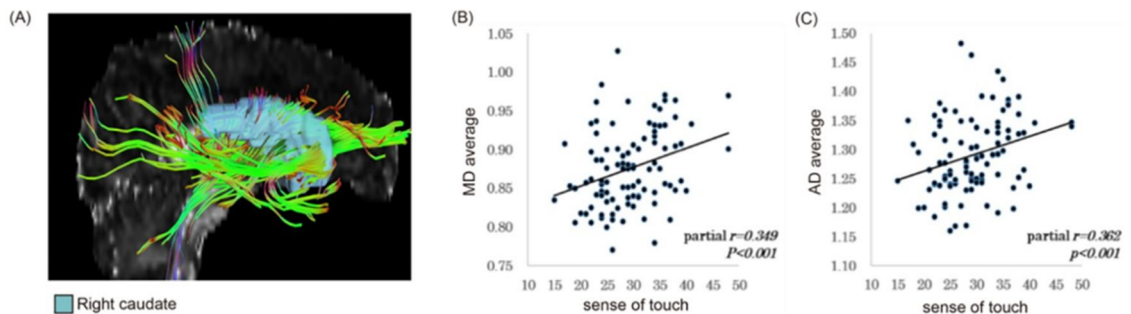
帯状束の AD 値と MD 値は感覚回避と正の関係が見られ、帯状束の AD 値は感覚過敏とも正の関係が認められた(図2)。また、鉤状束の MD 値は聴覚過敏と正の相関を認めた。青年期の感覚処理には、帯状束と鉤状束が重要な白質微細構造であることを示唆している。

図2：感覚スコアと帯状束の白質神経線維の関連



尾状核の AD 値と MD 値が AASP の触覚スコアとの間に有意な正の相関、ならびに、感覚回避のスコアとの間に有意な正の相関を認めた(図3)。尾状核は、大脳による運動指令の制御に関与しているほか、愛着行動、認知、情動、精神機能の制御にも関与していると報告されている。よって、尾状核は学習や記憶の基礎となる外部刺激からの感覚処理が重要な機能を有しているとも考えられる。

図3：感覚スコアと尾状核の白質神経線維の関連



(2) 疼痛に関連した脳機能画像研究

ASD 群の疼痛認知・共感の神経病態を、行動・脳機能・神経内分泌の特性から明らかにしている。被験者の疼痛に対する行動特性を数値化し、感覚に対する個人差を同定し、functional MRI による疼痛・共感に関する脳賦活領域を同定した。また、疼痛・社会性に関与する遺伝子多型を確認し、それらとの関連性を探求した。現在、これらの解析結果を論文として執筆中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Habata K, Cheong Y, Kamiya T, Shiotsu D, Omori IM, Okazawa H, Jung M, Kosaka H.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 Relationship between sensory characteristics and cortical thickness/volume in autism spectrum disorders.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 616
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41398-021-01743-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Shiotsu D, Jung M, Habata K, Kamiya T, Omori IM, Okazawa H, Kosaka H.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 Elucidation of the Relationship between Sensory Processing and White Matter Using Diffusion Tensor Imaging auto-comp in young adults.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12088
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-91569-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Cheong Y, Nishitani S, Yu J, Habata K, Kamiya T, Shiotsu D, Omori IM, Okazawa H, Tomoda A, Kosaka H, Jung M.	4. 巻 in press
2. 論文標題 The effects of epigenetic age and its acceleration on surface area, cortical thickness and volume in young adults.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cereb Corte	6. 最初と最後の頁 bhac043
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhac043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yukari Kimura, Toru Fujioka, Minyoung Jung, Takashi X Fujisawa, Akemi Tomoda, Hirotaka Kosaka	4. 巻 294
2. 論文標題 An investigation of the effect of social reciprocity, social anxiety, and letter fluency on communicative behaviors in adults with autism spectrum disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry Research	6. 最初と最後の頁 113501
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.psychres.2020.113503	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yuko Okamoto, Ryo Kitada, Takanori Kochiyama, Hiroaki Naruse, Kai Makita, Motohide Miyahara, Hidehiko Okazawa, Hirota Kosaka	4. 巻 1
2. 論文標題 Visual Body Part Representation in the Lateral Occipitotemporal Cortex in Children and Adults.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex Communications	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/texcom/tgaa007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa K, Cheong Y, Lee S, Habata K, Kamiya T, Shiotsu D, Omori IM, Okazawa H, Kosaka H, Jung M.	4. 巻 18(4)
2. 論文標題 Region-based analysis of sensory processing using diffusion tensor imaging.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0284250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0284250	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 神谷拓、丁ミンヨン、幅田加以瑛、塩津大地、大森一郎、小坂浩隆
2. 発表標題 自閉症スペクトラム症の脳白質繊維が感覚処理に及ぼす影響
3. 学会等名 第34回日本総合病院精神医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小坂 浩隆
2. 発表標題 成人期ASDのバイオマーカー
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 幅田 加以瑛、丁 ミンヨン、神谷 拓、大森 一郎、小坂 浩隆
2. 発表標題 自閉スペクトラム症の感覚異常と脳皮質厚の関連性
3. 学会等名 第61回日本児童青年精神医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丁 ミンヨン、幅田 加以瑛、神谷 拓、大森 一郎、小坂 浩隆
2. 発表標題 脳科学・遺伝学的アプローチにおける自閉スペクトラム症の感覚特性の評価
3. 学会等名 第61回日本児童青年精神医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kosaka H
2. 発表標題 Neuroimaging researches in adults with autism spectrum disorders.
3. 学会等名 The 25th Annual Meeting of the Korean Society for Brain and Neural Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	岡沢 秀彦 (Okazawa Hidehiko) (50360813)	福井大学・高エネルギー医学研究センター・教授 (13401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	丁 ミンヨン (Jung Minyoung) (10774466)	福井大学・学術研究院医学系部門・客員准教授 (13401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関